UNIVERSITE PAUL SABATIER

ANNÉE 1971 - N° 152

L'UTILISATION DU PROPANIDID (ÉPONTOL) EN PERFUSION

(à propos de 40 observations)

Travail du département d'Anesthésie et de Réanimation
du centre hospitalier et universitaire de Toulouse
Professeur, Louis Lareng

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement en Juillet 1971
par

M. RUDELLE Claude

Membres du Jury

MM	LARENG (L)	Président
	POULHES (J)	
	MONTASTRUC (P)	Assesseurs
	PONTONNIER (A)	
	VIRENQUE (Ch)	Suppléant

MONTAUBAN
IMPRIMERIE S.I.T.E.C.
AVENUE DE NEGREPELISSE
1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536510_0063

UNIVERSITE PAUL SABATIER

ANNÉE 1971 - N° 152

L'UTILISATION DU PROPANIDID (ÉPONTOL) EN PERFUSION

(à propos de 40 observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement en Juillet 1971
par

M. RUDELLE Claude

Membres du Jury

MM	LARENG (L)	Président
	POULHES (J)	
	MONTASTRUC (P)	Assesseurs
	PONTONNIER (A)	
	VIRENQUE (Ch)	Suppléant

Président de l'Université	M. LARENG.
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ
Secrétaire Général	M. PRINEAU J.P.

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN ..... M. MONNIER

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL ..... M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire ..... M. LAZORTHES

Professeur honoraire ..... M. VALLOIS
Professeur honoraire ..... M. TAPIE
Professeur honoraire ..... M. DELAS
Professeur honoraire ..... M. RISER
Professeur honoraire ..... M. BUGNARD
Professeur honoraire ..... M. VINCENT
Professeur honoraire ..... M. MOREL

Doyen honoraire ..... M. CALVET
Doyen honoraire ..... M. BRUSTIER
Professeur honoraire ..... M. BOUISSET
Professeur honoraire ..... M. CALMETTES
Professeur honoraire ..... M. THOMAS
Professeur honoraire ..... M. LAGROT
Professeur honoraire ..... M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire ..... M. FABRE P.
Professeur honoraire ..... M. JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M. RIEUNAU	Purpan
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Purpan
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M. BARDIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirugie Maxillofaciale	M. CALVET	Purpan
Clinique de Pneumo- phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan

Anatomie Pathologique	M. FABRE	Purpan
Anatomie Appliquée	.....	.....
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M.	.....
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale.	M. SENDRAIL	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil

Pathologie Médicale	M. BOULARD	Purpan
Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Physiologie	M. BESSOU	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Electro-Radiologie	M. PONS	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil

Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anésthésiologie	M. VIRENQUE C	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	M. BIERME R.	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan

Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Générale Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. GERAL J.P.	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique	M. DENARD	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale	.....	.....
Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan

UNIV. LEIDEN BIBL.

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DIEULAFE	Rangueil
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO	Rangueil

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Psychiatre ..... M. LABOUCARIE ... Purpan

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891).

Liste arrêtée le 4 Juin 1971.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA GRAND MERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS, LE GENERAL ET
MADAME L. GASC.

A MA FAMILLE

A MES AMIS, en particulier ceux de

L'ASSOCIATION CORPORATIVE DES ETUDIANTS EN
MEDECINE DE TOULOUSE ET DE LA FEDERATION DES
ETUDIANTS DU CORPS DE SANTE.

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Louis LARENG

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE PAUL SABATIER.
PROFESSEUR D'ANESTHESIE ET REANIMATION.
MEDECIN DES HOPITAUX.
CHEVALIER DE L'ORDRE NATIONAL DU MERITE.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
La bienveillance avec laquelle vous nous avez toujours accueilli, la richesse et la qualité de votre enseignement nous ont marqué de façon profonde.
Que ce modeste travail nous permette de vous assurer de notre dévouement et de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur A. PONTONNIER

Professeur de Clinique Obstetricale.

Gynécologue accoucheur des Hôpitaux.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie de ce jury et vous assurons de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur J. POULHES.

Professeur de clinique Chirurgicale et Gynécologue.

Chirurgien des Hôpitaux.

Nous tenons à vous remercier pour l'enseignement que vous nous avez prodigué et pour l'amabilité avec laquelle vous avez bien voulu accepter de siéger à ce jury.Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur P. MONTASTRUC.

P rofesseur de Physiologie.

Vous nous avez toujours accueilli avec une extrême bienveillance et nous gardons le souvenir d'un enseignement clair et rigoureux.
Nous tenons à vous présenter à l'occasion de ce travail notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur Ch. VIRENQUE

Maître de Conférences Agrégé d'Anesthésiologie.

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez dispensé un enseignement précieux.
Nous sommes heureux de vous exprimer ici toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur G. LAZORTHES

Membre de l'Académie de Médecine.
Doyen honoraire.
Professeur de Clinique Neuro-Chirurgicale.
Chirurgien des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur.

Nous avons eu pendant deux ans l'honneur de siéger sous votre Présidence au sein du Conseil Transitoire et nous avons pu y apprécier vos qualités et votre dévouement au service de notre Faculté.
Veuillez trouver ici le témoignage de notre admiration.

A Monsieur le Professeur J. MONNIER

Directeur de l'U.E.R. médicale de Purpan.
Professeur d'Hygiène et Médecine Sociale.
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez enrichi de votre enseignement et vos qualités humaines.
Veuillez accepter notre respectueuse gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur A. DELAUDE.
Professeur de clinique de Pneumo-Phitisiologie
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur J. DUCOS.
Professeur d'Immunologie.
Biologiste des Hôpitaux.
Directeur Régional du Centre de Transfusion Sanguine.
Chevalier de l'Ordre National du Mérite.

Monsieur le Professeur L. GAYRAL.
Professeur de Psychiatrie.
Médecin des Hôpitaux.

○

A Monsieur le Docteur J. PERIOLE
Anesthésiste, qui a bien voulu nous confier ses observations.

○

Aux membres du Conseil de l'Unité d'Enseignement et de Recherche Médicale de Toulouse-Purpan.

○

Aux médecins et au personnel administratif du Centre Hospitalier de Montauban.

UNIVERSITE PAUL SABATIER

L'UTILISATION DU PROPANIDID (ÉPONTOL) EN PERFUSION

C. RUDELLE

1971

SOMMAIRE

I – LE PROPANIDID, ANESTHÉSIQUE D'ACTION BRÈVE, UTILISÉ EN PERFUSION

Place du PROPANIDID parmi les anesthésiques de courte durée
Emploi du PROPANIDID en perfusion lente

II – PHARMACIE DU PROPANIDID

1 - ETUDE PHYSIQUE ET CHIMIQUE

2 - CATABOLISME

- dégradation
- lieux de destruction
- nature des esterases
- métabolites et élimination

3 - TOXICITE

- toxicité aigue
- toxicité chronique
- toxicité locale

4 - DONNEES EXPERIMENTALES - RAPPEL DES PROPRIETES ESSENTIELLES DE L'EPONTOL SUR L'ORGANISME

A) Action du PROPANIDID sur le système nerveux central
- effet narcotique
- effet analgésique
- action sur les réflexes spino moteurs

B) Action du PROPANIDID sur le système cardio-vasculaire
C) Action du PROPANIDID sur l'appareil respiratoire
D) Action du PROPANIDID sur les fonctions rénales
E) Action du PROPANIDID sur le sang

5 - ASSOCIATIONS ET CORRELATIONS

III – TECHNIQUES D'ANESTHÉSIE

1 - Prémédication
2 - Préparation des perfusions
3 - Induction
4 - Intubation
5 - Entretien
6 - Réveil

IV – ÉTUDE STATISTIQUE DES OBSERVATIONS

V – CONCLUSIONS CLINIQUES

A) Analyse des diverses observations
B) Constatations cliniques de l'activité du PROPANIDID
- activité narcotique
- action sur les différents systèmes
- tolérance générale et locale
- précautions d'emploi

VI – INDICATIONS DE L'ÉPONTOL EN PERFUSION LENTE POUR LES ANESTHÉSIES DE MOYENNE ET DE LONGUE DURÉE

VII – BIBLIOGRAPHIE

I – LE PROPANIDID - ANESTHESIQUE D'ACTION BREVE UTILISE EN PERFUSION

L'application clinique, en 1956-1957 du G. 29.505 ou diéthylamide de l'acide eugenol-glycolique (DETROVEL ®) espérait constituer un progrès certain dans l'anesthésie de courte durée. Ce produit, agissant comme un narco-analgésique, induisait une narcose de cinq à dix minutes, sans effet dépressif sur aucun système, et, semblait-il, sans action secondaire.

Dans le domaine des produits anesthésiques de courte durée il s'agissait d'un apport appréciable. En effet, aucun ne permettait jusqu'alors un véritable retour « ad integrum » immédiat du tonus psychique. Les barbituriques intra-veineux, en particulier, quoiqu'ayant l'avantage d'assurer une induction ultra-courte, inhibaient pour un certain temps - du fait de leur élimination biphasique - les diverses fonctions de l'activité cérébrale.

Le DETROVEL® ne devait pas répondre à de telles espérances car il se révélait bientôt comme dangereux. Ses effets hémolytiques et irritants, les complications veineuses graves qu'il entraînait, le firent rapidement disparaître du commerce.

En 1964, une nouvelle étape est marquée par les premiers travaux de PODLESCH, DUNDEE, HOWELLS et leurs collaborateurs sur le PROPANIDID (2180 TH ou diéthyl carbamoylméthoxy - 4 - 3 - allyl benzène). Quelques mois plus tard ce produit fait son apparition en France présenté par le Docteur ZINDLER à la Société Française d'Anesthésie, d'Analgésie et de Réanimation. Commercialisé sous le nom d'EPONTOL® par les Laboratoires Pharmaceutiques THERAPLIX (Rhône-Poulenc) les indications du 2180 TH ont jusqu'à présent été limitées :

- aux anesthésies de courtes durée des interventions thérapeutiques et diagnostiques n'excédant pas 3 à 4 minutes

- aux pré-anesthésies des interventions chirurgicales de longue durée.

Administré en injections intra-veineuses le PROPANIDID assure d'une part un endormissement rapide, une perte de conscience de 4 minutes environ avec un bon degré d'analgésie ; d'autre part et surtout un réveil très rapide et calme avec retour à l'intégrité de la conscience et des fonctions de relation en 2 minutes. Ces qualités ont fait du PROPANIDID en injection « flash » un excellent anesthésique de courte durée. L'absence de réactions secondaires a permis son utilisation en pratique ambulatoire. Cette propriété particulière au 21 80 TH d'assurer un réveil étonnamment calme, rapide et complet est dû à son mode de dégradation. La molécule de produit actif est détruite à grande vitesse dans le sérum et certains organes, en particulier dans le foie, grâce à diverses estérases. Celles-ci semblent ne jamais s'épuiser, quelle que soit la dose de PROPANIDID administrée, et le produit d'hydrolyse qui résulte de cette réaction enzymatique apparaît pharmacologiquement inactif et n'a aucune action anesthésique.

Découlant de ces caractéristiques est apparue la notion d'utilisation de l'EPONTOL pour l'induction et l'entretien d'anesthésies de moyenne et longue durée. Pour réaliser de telles narcoses, nous avons eu recours, suivant l'exemple des auteurs étrangers et en particulier des études de l'Ecole Italienne, à l'utilisation du PROPANIDID sous forme diluée en perfusion intra-veineuse continue. L'anesthésie ainsi obtenue est immédiatement réversible par l'arrêt de l'écoulement de la perfusion. L'induction est rapide ; le réveil calme et progressif présente les mêmes caractéristiques que lors de l'emploi du produit en injection « flash ». Il amène une récupération totale des fonctions de relation dans un délai très bref de l'ordre d'une dizaine de minutes. L'association d'une médication procurant au malade une protection neuro-végétative (DEXTROMORAMIDE, PHENOPERIDINE, ou PETHIDINE), permet d'améliorer le degré d'analgésie et de diminuer de façon notable les phénomènes douloureux de la phase post-opératoire.

Les incidents observés au cours de notre étude, et directement imputables au produit se sont toujours avérés minimes et sans conséquence ma majeure sur l'homéostasie du malade.

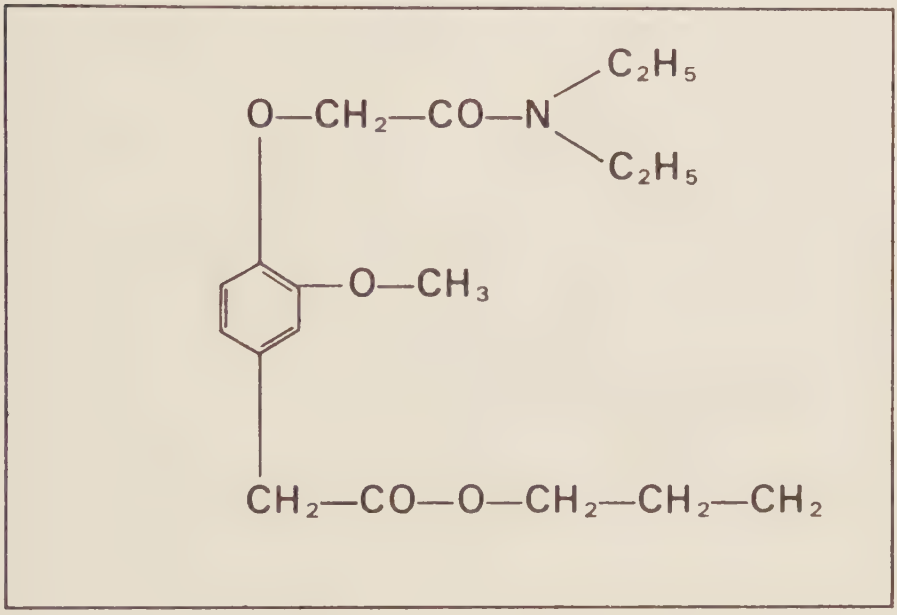
Nous avons pu ainsi pratiquer des interventions dépassant une heure et même deux heures pour des indications opératoires très diverses,

Nous nous proposons de rapporter ici les conclusions du travail effectué dans le département d'Anesthésie et de Réanimation du Centre Hospitalier et Universitaire de TOULOUSE, sous la Direction de notre Maître le Professeur Louis LARENG. Cette analyse porte sur 40 observations.

II - PHARMACOLOGIE DU PROPANIDID

1.- ETUDE PHYSIQUE ET CHIMIQUE.

La substance active de l'EPONTOL ou 21 80 TH présente la formule chimique suivante :



Il s'agit de l'ester propylique de l'acide 3 - methoxy - 4 (N , N - di-éthylcarbomoyl - méthoxy) phénylacétique. Son nom générique est « PROPANIDID ».

Ce produit se présente sous la forme d'une huile insoluble dans l'eau, incolore ou légèrement jaunâtre. L'EPONTOL en est une solution aqueuse à 5% obtenue par dissolution de la substance active à l'aide de 20% de cremophore EL comme tiers solvant.

Cet émulgateur qui fait partie du groupe des substances non ionogènes tensio-actives s'obstient par l'éthoxylation de l'huile de ricin. Le composant principal (80 à 85%) de cette huile est le triglycéride de l'acide ricinolique, acide hydroxyoléique non saturé, à côté des triglycérides de divers acides gras. La composition du crémophore EL est en moyenne d'une mole de triglycéride sur 40 moles d'oxyde d'éthylène.

Les solutions d'EPONTOL peuvent être étendues à volonté dans l'eau ou le sérum physiologique, sans que la substance active soit précipitée. Les solutions aqueuses d'émulgateurs non ionogènes deviennent généralement troubles sous l'influence de la chaleur pour redevenir claires au refroidissement. Le même phénomème se présente aussi pour les solutions d'EPONTOL contenant du crémophore EL, mais leur point de trouble se situant au-dessus de 50°, ceci permet sans danger l'échauffement jusqu'à la température du corps.

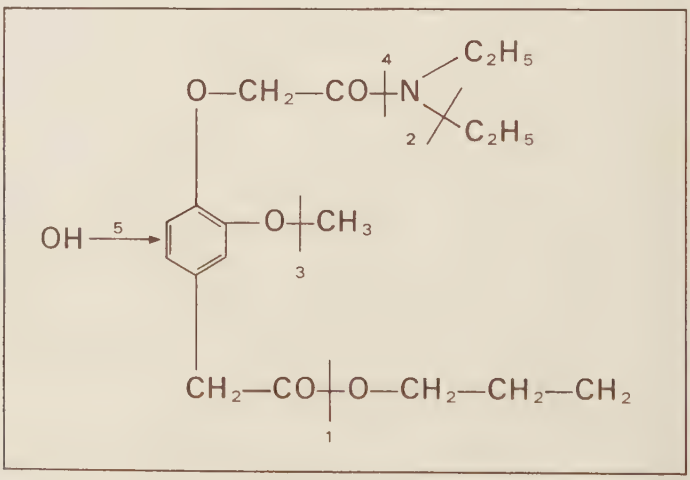
2 - CATABOLISME

- DEGRADATION

Plusieurs auteurs (en particulier ceux de l'institut de Pharmacologie des Farbenfabriken BAYER. A.G.) ont constaté que la durée de l'anesthésie induite par les dérivés barbituriques est limitée par la répartition de ces substances, tout d'abord dans le cerveau et les organes bien irrigués, puis dans les autres tissus. La durée de l'anesthésie dépendrait donc en ce qui concerne les barbituriques plutôt d'une modification de la répartition du produit que de sa vitesse de décomposition chimique. En effet, le passage du médicament dans la musculature compense le rôle que devrait jouer normalement la décomposition et l'excrétion-trop lentes pour assurer à elles seules la limitation de la narcose.

Les premières études chez les animaux du mode d'action pharmacologique du PROPANIDID avaient déjà incité à imaginer que ce mécanisme de diffusion n'était pas le seul facteur entrant en jeu. L'injection répétée en fin d'anesthésie de PROPANIDID à la dose initiale n'entraîne en effet presque aucun approfondissement. Les travaux se sont donc orientés vers la mise en évidence d'abord in vitro, puis dans le sang d'une voie de décomposition suffisamment rapide du 21 80 TH.

Le schéma ci-dessous montre sur la formule développée du PROPANIDID et les possibilités théoriques de sa décomposition.

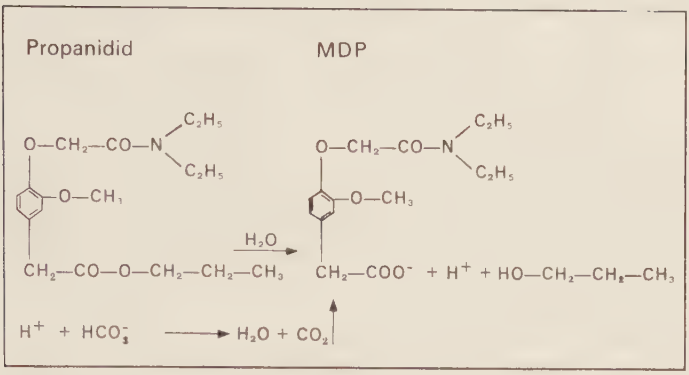


Formule développée du Propanidid (Épontol ®) ; routes possibles du métabolisme.

1. Hydrolyse d'esters
2. + 3. Désalcoylation oxydative
4. Désamidation
5. Hydroxylation dans le noyau benzénique.

Ces travaux ont permis de retenir deux voies de catabolisme :

- la décomposition enzymatique de la liaison estérique du PROPANIDID que nous allons présenter sur le schéma suivant .



Hydrolyse enzymatique du Propanidid en acide 3-méthoxy-4-(N,N-di-éthylcarbamoyl-méthoxy)-phényl-acétique (MDP).

- la desamidation mise en évidence par le marquage au C 14, mais qui cède largement le pas à la voie métabolique précédente.

L'acide qui se forme après hydrolyse du 21 80 TH, c'est-à-dire l'acide 3 methoxy - 4 - (N, N - di - éthycarbamoyl - methoxy) phenylacétique est atoxique et n'a aucun effet anesthésique. Pour plus de facilité nous l'appelleront M.D.P. Il est possible d'en suivre la production par des mesures manométriques (méthode de WARBURG) en ajoutant au milieu du bicarbonate de sodium. Les ions H + qui prennent naissance forment avec les ions bicarbonates du dioxyde de carbone qui s'échappe sous forme de gaz mesurable.

- LIEUX DE DESTRUCTION

Le plasma sanguin étant chez la plupart des mammifères, riche en estérases, il était normal de s'intéresser tout d'abord au catabolisme de l'EPONTOL dans le plasma. La plupart des essais ont été effectués surtout chez l'homme, les expériences précédentes ayant montré que de trop grandes variations de l'activité hydrolytique existaient entre celui-ci et les animaux, ne pouvant en aucun cas permettre la translation des uns aux autres.

C'est le plasma, et non les éléments figurés du sang, qui intervient seul dans la scission de l'ester. Cette dégradation se fait selon certaines règles précises :

1 - la vitesse initiale de métabolisation est proportionnelle à la concentration plasmatique du 21 80 TH,

2 - la vitesse de l'hydrolyse décroit lentement parce que la concentration en PROPANIDID diminue.

3 - l'étude cinétique de l'hydrolyse de l'EPONTOL sous l'influence du sérum humain, par la méthode mathématique de LINEWEAVER et BURKE a permis de déduire que 3 litres de plasma sanguin humain peuvent décomposer en 15 à 20 minutes la moitié d'une dose d'EPONTOL de 500 mg. Cette vitesse de dégradation devrait être plus petite in vivo car une partie de l'EPONTOL passe dans les organes et se soustrait à l'influence directe des estérases du sérum.

Or, la vitesse de décomposition de l'EPONTOL in vivo s'avère beaucoup plus rapide. Les estérases du plasma ne sont pas donc les seules en cause. Les expérimentations faites sur plusieurs espèces animales ont révélé que d'autres molécules enzymatiques existent dans le foie, les reins et les poumons. L'activité la plus intense a été retrouvée dans le foie. Celui-ci décompose le PROPANIDID environ 16 fois plus vite qu'une quantité correspondante de plasma. Les reins et les poumons possèdent eux une activité beaucoup plus faible que celle du foie.

- NATURE DES ESTERASES.

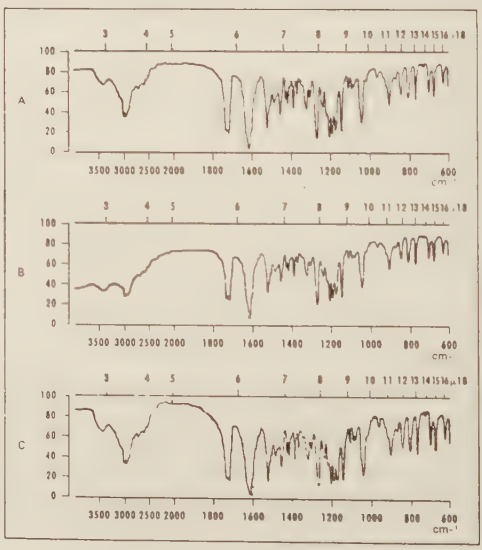
Par précipitation et chromatographie en colonne d'une solution enrichie de l'enzyme actif du sérum, on obtient une fraction équivalente à la pseudo-cholinestérase du commerce. Outre le PROPANIDID, elle hydrolyse l'acétylcholine, la benzoylcholine, la tributyrine, le méthylbutyrate, et l'alpha-naphtylacétate. Cette hydrolyse peut être inhibée par la prostigmine et par le chlorure de diphénylcarbamine.

Cependant, chez de petits animaux traités par des doses élevées de prostigmine, aucune prolongation de l'anesthésie à l'EPONTOL n'a pu être observée. Il semble donc que la dégradation de l'EPONTOL dans le foie et le sérum de ces petits animaux (rats) ne soit pas en rapport avec cette même cholinestérase, et soit due à d'autres estérases que chez l'homme.

L'étude de l'inhibition par la prostigmine chez celui-ci révèle que seulement 3% de la réaction d'hydrolyse de l'EPONTOL est inhibée au niveau du foie contre 94% au niveau du sérum. Dans le foie humain donc, au contraire de ce qui se passe dans le sérum, une partie minime seulement de l'hydrolyse est faite par des pseudo-cholinestérases, l'autre partie étant le fait d'estérases spécifiques.

Au total, bien que la nature de ces enzymes diffère, on aboutit au même produit final, à savoir l'acide M.D.P.

La figure ci-dessous montre les spectres infra-rouges .



1 - de l'acide M.D.P. synthétique

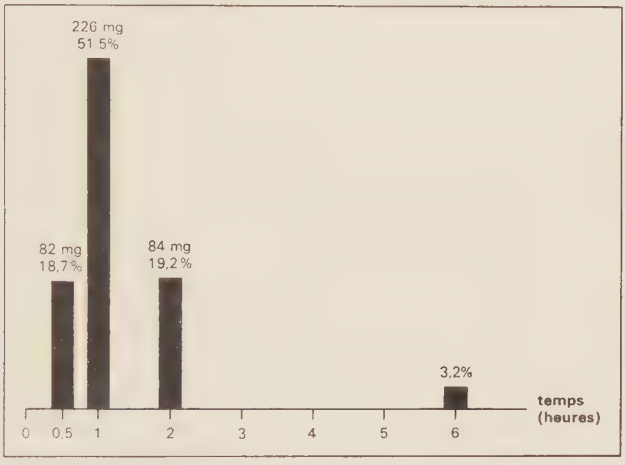
2 - du produit de réaction du PROPANIDID et des pseudo-cholinestérases du sérum humain

3 - du produit de réaction du PROPANIDID et de l'estérase enrichie du foie de rat.

- METABOLITES ET ELIMINATION.

Par l'étude du sérum humain non purifié et d'un homogénéisat de foie humain (Leverküsen) PUTTER a pu prouver, en chromatographie sur papier que le M.P.D. est le seul produit de dégradation de l'EPONTOL. De même il isole et identifie dans l'urine de sujets traités le M.D.P. Ces résultats concordent avec les recherches de radio-activité de DUHM et collaborateurs selon lesquels le M.D.P. est le produit principal de dégradation de l'EPONTOL. En revanche, la recherche du carbone 14 chez le rat a permis de découvrir des traces d'une substance qui nait de la désamidation du M.D.P., comportant deux groupes COOH. Cet acide dicarbonique ne joue quantitativement aucun rôle et n'a pas été retrouvé chez l'homme.

Des recherches quantitatives de l'excrétion du M.D.P. dans l'urine (VOLKMANN) ont permis d'aboutir au graphique suivant.



Excrétion de MDP dans l'urine en mg respectivement en % de la dose administrée après l'injection intraveineuse de 500 mg ; moyenne de 5 malades.

Après une heure, la majeure partie du M.D.P. apparait dans l'urine. Celle-ci élimine environ 92 à 95% du produit ; les fèces de 5 à 8% ; quant à la respiration, son intervention se limite à moins de 1%.

Au total, on a retrouvé en 6 heures sous forme de M.D.P. 93% de la quantité administrée de PROPANIDID. Il n'a pas été possible de mettre en évidence du PROPANIDID non modifié dans l'urine. Les extraits d'urines humaines obtenues n'avaient aucun pouvoir anesthésique.

Le principe actif de l'EPONTOL, c'est-à-dire le PROPANIDID semble donc être dégradé très rapidement, dès son administration dans le courant circulatoire, par des estérases d'origine soit plasmatiques soit hépatiques et de nature différente. Un seul produit de dégradation, l'acide 3 methoxyl-4 (N, N di éthylcarbamoyl - methoxy) phenylacétique ou M.D.P. a pu être mis en évidence chez l'homme ; son excrétion semble relativement rapide. Cette dégradation se fait plus lentement lorsque certaines substances viennent interférer avec les estérases, en particulier la succinylcholine.

3 - TOXICITE

- TOXICITE AIGUE.

Chez tous les mammifères le 21 80 TH, à doses efficaces entraîne un effet anesthésique pratiquement immédiat. En une seule injection intraveineuse, la dose, léthale 50 varie de 75 à 200 mg par kg de poids suivant l'animal considéré.

Au cours de l'expérience, le chien a fait preuve d'une sensibilité particulière vis à vis du tiers solvant (crémophore EL) : démangeaisons, diarrhées, baisse de tension artérielle, tous phénomènes limités par une injection d'antihistaminique et absents chez les autres espèces animales considérées. Il semblerait donc que le crémophore EL se comporte comme un libérateur d'histamine, tout au moins chez cette espèce.

- TOXICITE CHRONIQUE

A la suite de 2 anesthésies par jour (40 mg I.V. par anesthésie) pendant 3 jours consécutifs, il n'a été observé chez le chien, le jour suivant la dernière anesthésie, aucune influence sur le nombre des hématies et des leucocytes ou sur les taux d'hémoglobine du sang. L'urine était normale. L'examen des fonctions rénales (tests à la B.S.P., tests au thymol) n'a pas révélé d'anomalies. L'examen nécropsique de chaque chien, 2 jours après la dernière anesthésie, n'a révélé que les lésions inflammatoires habituelles provoquées artificiellement même chez les chiens témoins. Dans l'essai comparatif de la substance 2 méthoxy - 4 allyl acide phénoxy-acétique di éthylamide dissous à l'aide d'alpha naphtylacétate de sodium, le même nombre d'anesthésies par 20 mg par kg en 3 jours a provoqué une forte néphrose chromoprotéinémique. L'EPONTOL n'a provoqué de lésion rénale du même genre qu'à la suite d'une perfusion I.V. continue durant 2 à 4 h. de 200 à 400 mg/kg.

Ceci correspond chez l'homme à des doses nettement supérieures à celles employées en anesthésie prolongée, et semble exclure tout risque rénal aux doses usuelles chez le sujet sain. Cette néphrose chromoprotéinémique est liée essentiellement à l'hémolyse dans le vaisseau. Lorsqu'elle n'est pas trop importante, les cylindres d'hémoglobine peuvent être éliminés dans l'urine. Des doses plusieurs fois anesthésiques n'ont pas permis de constater de lésion hémolytique durant les essais chez l'animal. Cependant il reste, de ce fait, une limitation d'indications chez les sujets dont les fonctions rénales seraient réduites.

- TOXICITE LOCALE

L'injection sous-cutanée ou intra-musculaire ne provoque aucune réaction notable. L'administration veineuse d'une solution de 5% d'EPONTOL est pratiquement dépourvue d'action irritante chez le lapin et chez le chien. Par contre, quelques accidents veineux ont été rapportés chez l'homme. L'administration intra-artérielle a fait l'objet d'une étude approfondie et a permis de constater que l'EPONTOL à une concentration de 5% était mieux toléré que les doses équivalentes d'une solution thiobarbiturique à 5% et 2,5%. L'injection intra-artérielle dans l'artère cubitale du chat d'une solution d'EPONTOL est également tolérée à des doses plus importantes que les autres anesthésiques intra-veineux avant de provoquer des nécrosses.

4 - DONNES EXPERIMENTALES - RAPPEL DES PROPRIETES ESSENTIELLES DE L'EPONTOL SUR L'ORGANISME

A - ACTION DU PROPANIDID SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

- Effet narcotique.

Le PROPANIDID à doses suffisantes induit sur l'animal, après injection I.V., une narcose quasi-immédiate. Divers examens électro-encéphalographiques par l'implantation d'électrodes dans des cerveaux de lapins et de chats ont permis de déterminer les différentes phases du sommeil sous EPONTOL. A un court stade d'ondes en fuseaux succède une réduction globale des phénomènes électriques atteignant presque le black-out. Le réveil de ces animaux anesthésiés s'opère très rapidement sans phase de transition. Après une courte phase d'hyper-réactivité en début d'anesthésie on observe par la suite une abolition des réflexes, à l'exception du réflexe cornéen lors de l'anesthésie légère et du réflexe photomoteur dans l'anesthésie profonde. Les centres respiratoires ne sont pas influencés et la ventilation reste satisfaisante durant toute la durée de la narcose.

- Effet analgésique.

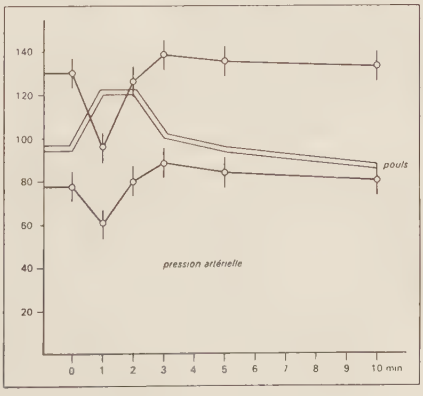
Il n'a pas été possible de déterminer pour l'EPONTOL un effet analgésique dépassant en durée l'effet anesthésique. L'analgésie contemporaine de l'endormissement s'avère peu importante. L'EPONTOL apparaît donc surtout comme un narcotique.

- Action sur les réflexes spino-moteurs.

L'EPONTOL renforce sensiblement le réflexe rotulien mono-synaptique et légèrement le réflexe fléchisseur homo-latéral poly-synaptique. Il facilite en outre les réactions corticales. Il diffère donc à cet égard des barbituriques mais par contre, comme eux, il exerce une action inhibitrice sur la stimulation réticulo-spinale du réflexe rotulien.

B - ACTION DU PROPANIDID SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE.

Cette action sur le système cardio-vasculaire a fait l'objet de nombreuses études. Une première discussion à la Société Allemande d'Anesthésie et de Réanimation en 1964 présentait les conclusions suivantes :



Tension artérielle et pouls, valeurs moyennes et déviations standards. (D'après Zindler.)

Au cours de la première minute qui suit l'injection du PROPANIDID, les tensions systoliques et diastoliques baissent simultanément, tandis que la fréquence du pouls s'accoît. Pendant les quelques minutes suivantes, ces paramètres reviennent à leurs valeurs initiales, pouvant même les dépasser. HENSCHEL et BUHR ont pu constater également par plethysmographie photo-électrique une très nette vaso-dilatation périphérique qui ne commence, curieusement, que lors de la remontée des chiffres de tension artérielle. Cette vaso-dilatation disparaît totalement lors du réveil du patient anesthésié.

Ces analyses physiques de la circulation ont permis d'aboutir aux conclusions suivantes. Au cours de l'induction on observe :

- L'augmentation de la fréquence cardiaque.
- La baisse de la tension artérielle systolique et diastolique.
- La diminution des résistances périphériques.
- La diminution du volume/minute qui va de pair avec la diminution du volume systolique.

Les expériences de HARRFELDT et HEINZE constatent, en plus des phénomènes mentionnés précédemment, une bradycardie qui se change après l'anesthésie en une tachycardie exagérée, pouvant atteindre le double de la fréquence initiale. D'après HOWELLS, Cette chute de la tension artérielle précèderait l'hyperventilation.

Les recherches de LANGREHR sur l'animal nous apportent des éléments intéressants quant à l'origine de la chute tensionnelle initiale. Elle serait provoquée par la vaso-dilatation périphérique persistante. L'effet anesthésique de l'EPONTOL paralyserait les inhibiteurs de la pression sanguine (sinus carotidien et aorte) et entraînerait donc par suite une remontée tensionnelle supérieure au chiffre initial. Lors de cette chute, le débit cardiaque se trouve nettement augmenté. (LEIGH, WIRTH, ZINDLER). Les travaux de GEMPERLE, RIFAT, MORET de Genève viennent préciser ces diverses constatations. La chute de la pression artérielle, de 20% à 25% environ se trouve confirmée. Elle est due probablement à une vaso-dilatation par libération d'histamine, mais elle peut être aussi imputable à une dépression myocardique temporaire. L'augmentation du débit cardiaque, qui s'installe au moment du rétablissement de la pression artérielle, peut être un phénomène de contre-régulation ou une amélioration du retour veineux après vaso-dilatation. Le non-rétablissement des paramètres serait alors imputable à la persistance d'une hypovolémie.

L'EPONTOL influence donc de façon notable le système cardio-circulatoire en particulier la pression artérielle. Ceci peut être génant chez le grand insuffisant cardiaque. La dépression myocardique même temporaire peut-être néfaste chez tous les malades porteurs d'une sclérose coronaire étendue.

C - ACTION DU PROPANIDID SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE.

L'influence du 2180 TH sur la respiration varie suivant les différentes espèces animales. Le phénomène le plus fréquemment observé est une augmentation de la fréquence respiratoire et du volume courant pendant les premières minutes qui suivent l'injection. Dans les cas d'anesthésie de courte durée, sous une forte dose du produit, cette phase d'hyperventilation peut être suivie d'une courte phase apnéique. Ceci s'explique également par l'action anesthésique locale du produit et la diminution de la sensibilité des mécano-récepteurs thoraco-pulmonaires, à l'origine du réflexe inhibiteur de HERING et BREUER.

D - ACTION DU PROPANIDID SUR LES FONCTIONS RENALES.

Les anesthésiques provoquent plus ou moins une réduction transitoire de la diurèse hydrique pendant et immédiatement après l'anesthésie. A doses utiles, le PROPANIDID inhibe la diurèse hydrique pendant la première heure, puis l'augmente ensuite, l'équilibre se rétablissant vers la troisième heure suivant la narcose. Il existe peu de modifications de l'acidité de titrage. Pendant les six premières heures il y a une élimination accrue du sodium et du chlore. L'élimination du potassium est peu modifiée. Les expériences de clearance de l'inuline ne mettent pas en évidence d'influence particulières sur la filtration glomérulaire ou sur le flux rénal. Ceci s'est trouvé ègalement vérifié chez un lot d'animaux amputés de 75% de leur parenchyme rénal.

E - ACTION DU PROPANIDID SUR LE SANG.

L'EPONTOL, tout comme son tiers solvant le crémophore EL et son produit de dégradation le MDP ne possède pratiquement pas d'effet hémolytique

5 - ASSOCIATION ET CORRELATIONS

Il existe entre le PROPANIDID et certains analeptiques centraux, METRAZOL et BEMEGRIDE, un antagonisme réciproque. Ces analeptiques réduisent l'effet anesthésique du PROPANIDID, tandis que celui-ci diminue leurs effets convulsivants.

Les psycholeptiques augmentent la durée du sommeil, ralentissent le réveil et allongent la phase stuporeuse post-anesthésique. Par contre, ils diminuent notablement les phénomènes excito-moteurs et les vomissements qui peuvent être rencontrés lors des anesthésies sous 2180 TH.

Les parasympatholytiques préviennent l'action vagale du PROPANIDID, en particulier les phénomènes de bradycardie parfois rencontrés, ou l'hypersialorrhée , mais la tachycardie, également fréquente, se trouve de ce fait favorisée.

L'utilisation d'analgésiques s'avère très intéressante car le PROPANIDID est un analgésique de peu d'intérêt. Cependant, il faut savoir que leur association, si elle prolonge la durée de la narcose, favorise les dépressions circulatoires et respiratoires dont nous avons étudié précédemment l'existence.

Les antihistaminiques ont souvent été utilisés en association avec le PROPANIDID dans le but de diminuer les libérations histaminiques qui semblent effectivement imputables au crémophore EL et au produit lui-même, selon une expérimentation de LORENZ.

Leur action sur la qualité de la narcose n'est pas tellement favorable. En effet, le réveil se trouve perturbé avec une accentuation de la désorientation, des sensations ébrieuses, et d'autre part de la dépression cardio-vasculaire. La durée du sommeil induit par le PROPANIDID en association avec les antihistaminiques se trouve prolongée.

Quant aux curarisants ils agissent dans le sens d'une potentialisation importante de l'action anesthésique du 2180 TH.

III - TECHNIQUES D'ANESTHESIE

1 - PREMEDICATION

L'administration de PROPANIDID à l'homme a permis (comme nous l'avons rapporté dans la partie pharmacologique de travail) de mettre en évidence un certain nombre de réactions secondaires que l'on doit s'efforcer, dans la mesure du possible, d'éviter par une prémédication appropriée.

Le tableau ci-dessous nous permet de faire le point sur ces réactions consécutives à l'emploi de l'EPONTOL, et les interférences qui peuvent exister entre une prémédication classique et ce produit.

Effets du PROPANIDID et actions d'une prémédication théorique (D'après P. VIARS)

	ACTIONS D'UNE PRÉMÉDICATION THÉORIQUE	ACTIONS DU PROPANIDID
RÉACTIVITÉ SYMPATHIQUE	↗	—
RÉACTIVITÉ PARASYMPATHIQUE	↗	↗
DÉPRESSION RESPIRATOIRE	○	+
DÉPRESSION CARDIO-VASCULAIRE	○	+
DÉBIT CARDIAQUE	→	↘
TENSION ARTÉRIELLE	○	↘
ACTIONS ALLERGIQUES	↗	+
ACTIONS HYPNOTIQUES	→	→
CONSOMMATION D'OXYGÈNE	↗	↘
MÉTABOLISME DE BASE	↗	↘
EXCITATION CENTRALE	↗	→
AMNÉSIE	↗	→
DOULEURS	↗	↘
SÉDATION	↗	→
APPRÉHENSION	↘	

Lors des interventions de longue durée sous EPONTOL, l'emploi de diverses drogues psychotropes doit être envisagé. Deux de celles-ci paraissent, d'emblée, s'imposer dans la composition d'une telle prémédication. Tout d'abord, les parasympatholytiques, dont nous avons vu précédemment l'importance, vis à vis de l'action vagale du 2180 TH. D'autre part, la médiocrité de l'action analgésique du PROPANIDID impose l'association en per et pré-opératoire d'un analgésique central.

L'utilisation de psycholeptiques, si elle n'apparaît pas comme indispensable, conserve toujours de bonnes indications soit dans le cas d'un malade anxieux, soit pour lui assurer le confort physique et psychique auquel il peut prétendre avant toute intervention.

L'emploi d'antihistaminiques voit ses indications discutées du fait de la rareté des réactions histamino-libératrices. L'inconvénient de ce type de médications est d'augmenter également la dépression cardio-circulatoire. Nous l'avons souvent remplacé par un psycholeptique sans inconvénient notable.

En conclusion nous pouvons nous référer au tableau suivant :

Prémédications utilisables en fonction de la durée d'anesthésie désirée

	PARASYMPA-THOLYTIQUES	ANTI-HISTAMINIQUES	PSYCHO-LEPTIQUES	ANALGÉSIQUES CENTRAUX
INTERVENTION DE COURTE DURÉE	++	—	—	—
INTERVENTION DE LONGUE DURÉE	++	?	POSSIBLE	++

Au cours de notre expérience, nous avons pratiqué deux sortes de prémédications, selon l'urgence de l'indication opératoire :

- tout d'abord, et dans la majorité des cas, une injection intra-musculaire, trois-quarts d'heure avant l'acte chirurgical, de PETHIDINE, PROMETHAZINE ou DROPERIDOL, et ATROPINE.

- dans les cas d'urgence, lorsque la prémédication a été effectuée sur la table d'opération, nous avons associé DIAZEPAM 5 ou 10 mg et ATROPINE 1/4 ou 1/2 milligramme, en injections intra-veineuses.

2 - PREPARATION DES PERFUSIONS

Nous utilisons une solution de 500 cc de GLUCOSE ISOTONIQUE, dans laquelle nous injectons 4 grammes (soit 8 ampoules) de PROPANIDID à 5%, après soustraction d'un volume équivalent de soluté glucosé isotonique.

Nous ajoutons à cette solution un analgésique central : PETHIDINE 100 mg, DEXTROMORAMIDE 5 mg ou bien PHENOPERIDINE 4 mg.

Pour les interventions ne devant pas dépasser 1 heure, nous préparons une perfusion de 250 cc de glucosé isotonique contenant 2 grammes (soit 4 ampoules) de PROPANIDID à 5% ainsi que 50 mg de PETHIDINE (ou 2,5 mg de DEXTROMORAMIDE ou 2 mg de PHENOPERIDINE).

3 - INDUCTION

Nous établissons, à l'induction, un débit rapide, de l'ordre de 80 à 120 millilitres (soit de 500 mg à 1 gramme de produit anesthésique), que nous passons en 3 à 5 minutes, tout en l'adaptant selon la perte de conscience du malade. L'endormissement est calme et progressif, sans sensations désagréables. La posologie varie considérablement en fonction du, poids, du sexe, de la prémédication et surtout de l'état d'anxiété ou d'imprégnation alcoolique du sujet.

4 - INTUBATION

Nous l'avons toujours favorisée par une dose relativement faible (30 à 40 mg) de SUCCINYL-CHOLINE injectée directement dans la tubulure de perfusion, selon l'âge et le poids du sujet. Dans ce cas, une assistance respiratoire manuelle de l'ordre d'une minute environ s'est avérée necessaire jusqu'à la reprise des mouvements respiratoires autonomes.

5 - ENTRETIEN

La plupart du temps, nous avons associé à l'oxygène un flux de protoxyde d'azote dans la proportion de 2/3 de N_2O pour 1/3 de O_2

Le maintien de la narcose a été le résultat d'une adaptation permanente de la rapidité de la perfusion pour chaque malade, en fonction de l'apparition de signes de réveil et de la profondeur de l'anesthésie désirée pour chaque type d'intervention. Ce débit est variable et oscille entre 50 et 100 gouttes minutes.

Nous nous devons de préciser quels sont les signes de réveil qui nous permettent de modifier le flux de la perfusion. Il s'agit tout d'abord de l'apparition du réflexe cornéen, qui normalement est aboli en phase anesthésique. Intervient également la modification du rythme respiratoire : en premier lieu, l'accélération du rythme ordinairement très stable, suivie très rapidement par une légère bradypnée et par la contraction anarchique des muscles abdominaux.

Nous avons toujours utilisé, en association avec l'EPONTOL, un produit analgésique, soit en perfusion, soit en injections discontinues, dans le but d'assurer une bonne protection neuro-végétative. Nous avons également injecté chez des malades anxieux, malgré la prémédication, une dose de DIAZEPAM de 5 mg soit la moitié d'une ampoule de 10 mg en intra-veineux direct .

Dans les interventions nécessitant une curarisation, nous avons injecté ce produit dans la tubulure. Lorsque pour d'autres cas, nous avons utilisé la SUCCINYL-CHOLINE en perfusion, nous avons employé un flacon différent, de manière à pouvoir moduler l'intensité de la curarisation indépendamment du débit de l'EPONTOL, et en fonction du temps opératoire.

En ce qui concerne les malades sous respirateur, une simple diminution du débit de perfusion vers 50 gouttes/minute , a permis, avec l'aide d'une assistance respiratoire manuelle le retour à une respiration autonome.

6 - REVEIL

Nous envisageons deux cas selon lesquels le réveil, après l'arrêt de la perfusion, sera différemment influencé.

- Si le malade n'est pas intubé, le réveil est calme et progressif, tout comme l'était l'endormissement. Les premiers signes de réveil correspondront à l'accélération du rythme respiratoire. A partir de ces signes objectifs, on en arrive progressivement à la reprise de la conscience et des fonctions de relation. Tout ceci s'effectue dans un délai la plupart du temps inférieur à 10 minutes après l'arrêt de la perfusion.

- Si le patient est intubé, le réveil est plus rapide, du fait des signes de gêne dus à la sonde d'intubation. Celle-ci n'est pas très longtemps tolérée et le réveil suit alors de peu l'extubation.

IV - ETUDES STATISTIQUES DES OBSERVATIONS

Notre travail porte sur l'analyse de 40 observations recueillies par le département d'Anesthésie et de Réanimation du Centre Hospitalier et Universitaire de Toulouse, sous la direction de notre Mâitre le Professeur Louis LARENG. Ces observations proviennent d'actes anesthésiques effectués dans les différents services chirurgicaux ou obstetricaux par le Docteur PERIOLE.

Grâce à la perfusion continue de PROPANIDID, des narcoses de durée variable, allant jusqu'à plus de deux heures ont pu être réalisées. Nous rapportons ici le détail de ces observations.

Ob n°	Diagnostic	Sexe	Age	Poids	Durée	Dose mg/kg	Drogues Adj.	Remarques
	Splénectomie pour hémo-chromatose	M	77	60	2h.	56	célocurine péthidine alloférine N2 0	Collapsus irréversible 72 heures après intervention.
2	Résection intestinale	M	63	58	1h15	48,2	dextromoramide célocurine valium alloférine	R A S
3	Tumeur bénigne du sein.	F	32	58	30'	28,9	dextromoramide N2 0	R A S
4	Myomecto-mie	F	40	62	1h30	50,3	dextromoramide alloférine N2 0	R A S
5	Kystes sébacés	M	62	70	20'	21,7	dextromoramide valium N2 0	R A S
6	Hémi colectomie droite	F	80	50	2h40	75	célocurine péthidine alloférine N2 0	Légère obnubilation au réveil conscient à la sortie du bloc.
7	cholé cystectomie anastomose biliodigesti-ve.	F	67	72	2h30	71,1	célocurine dextromoramide alloférine N2 0	R A S
8	Plaies multiples	F	21	50	50'	36,8	dextromoramide N2 0	Frissons au réveil
9	Hydrocèle vaginale	M	69	60	50'	32	péthidine valium N_2O	R A S
10	Hernie étranglée	M	34	81	50'	29,6	alloférine phénopéridine N_2O	Un peu obnubilé au réveil, conscient à la sortie du bloc.
11	Hernies inguinales bilatérales	M	69	78	1h30	46,1	péthidine alloférine N_2O	Ramollissement cérébral sans séquelles dans les suites opératoires.

Obser. No	Diagnostic	Sexe	Age	Poids	Durée	Dose mg/kg	Drogues Adj.	Remarques
12	Kyste de l'ovaire tordu chez une insuffisante cardiaque	F	83	42	50'	41,9	gallamine valium péthidine	Un peu confuse au réveil (conscience moins nette que d'ordinaire).
13	Ovariectomie	F	49	65	1 h.	30,7	dextromoramide valium flaxedil N_2O	R A S
14	Vagotomie + Pyloroplastie	M	38	58	2 h.	64 8	dextromoramide célocurine alloférine N_2O	R A S
15	Ulcère perforé + vagotomie + pyloroplastie.	F	68	50	2h15	80	dtubocuranine péthidine N_2O	Chute tensionnelle en cours d'opération car hématémèses importantes. Réveil un peu confus.
16	Hystérectomie	F	46	58	1h45	62	dextromoramide célocurine valium gallamine N_2O	R A S
17	Hystérectomie	F	52	80	2 h	45	célocurine dextromoramide alloférine N_2O	R A S
18	Splénectomie	M	24	80	2 h.	60	dextromoramide célocurine alloférine N_2O	Hémorragies très importantes en cours d'opération.
19	Eventration	M	70	70	1 h.	27,4	dtubocurarine valium péthidine N_2O	R A S
20	Eventration	M	50	83	2h10	47,2	célocurine péthidine alloférine N_2O	RAS
21	Fracture du fémur G.	M	18	70	3h10	83,4	dextromoramide N_2O	Emission d'urines + tremblements à l'induction
22	Fracture ouverte du radius G.	M	35	80	1h45	30	valium dextromoramide N_2O	R A S
23	Lap. explor. + appendicect.	F	71	60	1h20	45,3	célocurine péthidine alloférine N_2O	R A S
24	Appendicectomie.	M	21	65	40'	27	dextromoramide alloférine N2 0	R A S

Obser No	Diagnostic	Sexe	Age	Durée	Durée	Dose mg/kg	Drogues Adj.	Remarques
25	Appendicectomie	F	31	72	20'	21,1	dextromoramide gallamine valium N_2O	Nausées et vomissements 1 h. après intervention.
26	Appendicectomie	F	24	60	40'	33,3	dextromoramide alloférine N_2O	Vomissement 1 h. après intervention.
27	Varices	F	3 3	54	45'	32,5	dextromoramide valium N_2O	Nausée après retour en chambre.
28	Varices	F	66	80	1h20	35	flaxedil valium phénopéridine N_2O	R A S
29	Varices	F	30	56	45'	34,2	dextromoramide valium N_2O	R A S
30	Varices	F	33	56	50'	34,2	dextromoramide valium N_2O	R A S
31	Varices	F	33	64	30'	18,7	dextromoramide N_2O	R A S
32	Varices	M	28	72	45'	27,7	dextromoramide valium N_2O	R A S
33	Césarienne	F	43	94	1h30	40,8	dextromor. après gallamine issue N_2O foetale	R A S
34	Césarienne	F	37	90	1h30	37,3	dextromor. alloférine i. d. valium N_2O	R A S
35	Césarienne	F	24	90	1h20	38,2	gallamine dextromor. i.d.	Nausées au réveil
36	Césarienne	F	37	90	1h20	40	alloférine dextromor. i.d. N_2O	Polypnée avant naissance
37	Césarienne	F	34	120	1h20	32	flaxedil N_2O i.d. dextromoramide	Polypnée
38	Césarienne	F	28	125	1h20	26,8	dextromor. valium gallamine i.d. N_2O	Polypnée
39	Césarienne	F	33	70	50'	36,5	dextromoramide gallamine N_2O	R A S
40	Occlusion (resection du grêle)	F	58	55	2h40	75	péthidine valium gallamine N_2O	Choc per-opératoire rapidement jugulé

MOYENNE STATISTIQUE DES OBSERVATIONS

Type	Nombre de cas	Sexe M	Sexe F	Durée moyenne	Dose moyenne en/kg
Césarienne	7		7	1 h 18'	39,5
Varices	6	1	5	49'	31,4
Appendicectomie	3	1	2	30'	26,8
Hernie (dont 1 bilat).	2	2		1 h 10'	37,5
Hysterectomie totale	2		2	1 n 52'	52,1
Occlusion	2	1	1	1 h 57'	69
Splenectomie	2	2		1 h 20'	58,2
Ovariectomie	2		2	55'	35,5
Eventration	2	2		1 h 35'	38,1
Vagotomie + Pyloroplastie	2	1	1	2 h 07'	68,2
Ostéosynthèse	2	2		2 h 30'	54,8
Cholecystectomie + Anastomose bilio digestive.	1		1	2 h 30'	71
Colectomie	1		1	2 h 40'	75
Hydrocèle vaginale	1	1		50'	32
Plaies profondes multiples	1		1	50'	36,8
Tumeur bénigne	1		1	30'	28,9
Myomectomie	1		1	1 h 30'	50,3
Kystes sébacés importants et nombreux.	1	1		20'	21,7
Laparotomie exploratrice pour syndrome appendiculaire	1		1	1 h 20'	45,5
TOTAL	40	14	26	1 h 20'	45,8

Nous avons, au gré de l'expérimentation, observé une série de malades d'âgés très différents, de 18 à 83 ans. La plupart ne présentaient aucun antécédent pathologique notable, mais nous avons pu également opérer sur des sujets dans un état biologique et clinique précaire, tant sur le plan cardiaque que respiratoire.

L'intérêt de ce produit, tel qu'il apparaît au décours de nos observations, réside dans le fait qu'il présente une induction rapide (2 à 4 minutes) qu'il est rapidement métabolisé et n'a pratiquement que peu d'effets secondaires. De plus, l'association d'une couverture neuro-végétative par DEXTROMORAMIDE, PHENOPERIDINE ou PETHIDINE permet d'obtenir une narcose très stable et, sinon l'abolition, tout au moins une très nette diminution des réactions secondaires.

Le réveil apparait toujours calme et progressif, la récupération de la conscience demandant un très bref délai, de l'ordre d'une dizaine de minutes. Cette limitation de l'endormissement au temps seul de l'écoulement de la perfusion est due à la transformation rapide du PROPANIDID en produits métaboliques intermédiaires (MDP), dépourvus d'effets anesthésiques, et au phénomène de non épuisement du capital estérasique.

Laps de temps moyen séparant l'arrêt de la perfusion du réveil et du retour des fonctions de relation.

Type d'intervention	premiers signes de réveil après arrêt de la perfusion	« Restitutio ad integrum » des fonctions de relation.
Césarienne	4 '	9"
Varices	5 '	10 '
Appendicectomie	4 '	8 '
Hernies	5 '	9 '
Occlusion	5 '	10 '
Hysterectomie	3 ' 30"	7 '
Splenectomie	5 '	11 '
Ovariectomie	3 ' 30 "	8 '
Eventration	2 ' 30 "	5 '
Vagotomie	5 '	11 '
Ostesynthèse	2 ' 30"	5 '
Cholecystectomie	2 ' 30 "	4 '
Colectomie	3 '	8 '
Hydrocèle	3 '	6 '
Plaies profondes	2 ' 30 "	3' 30 "
Tumeur bénigne du sein	6 '	10'
Myomectomie	3 '	6 '
Kystes sébacés	2 '	5 '
Laparotomie	4 '	6 '
Laps de temp moyen	3 ' 25 "	7 ' 40 "

V - CONCLUSIONS CLINIQUES

A - ANALYSE DES DIVERSES OBSERVATIONS

Sur nos 40 observations nous relevons 7 anesthésies pour opération césarienne. Cette indication nous paraît très intéressante car elle souligne l'innocuité de l'EPONTOL sur l'organisme foetal. Les études précédentes ont en effet montré que d'une part le PROPANIDID ne traverse que partiellement la barrière placentaire, d'autre part que les estérases du plasma foetal sont aussi - sinon plus - efficaces que celles de l'organisme maternel pour assurer la désintégration du 2180 TH.

Nous avons donc utilisé l'EPONTOL comme seul agent anesthésique, pour l'induction et l'entretien durant ces sept interventions. Les différentes drogues adjuvantes (analgésiques, neuroleptiques, curares) n'ont été rajoutées qu'après la sortie de l'enfant et la section du cordon. L'absence de toute protection neurovégétative nous a alors permis de constater une augmentation des signes classiquement observés au cours des anesthésies à l'EPONTOL, à savoir :

- une accelération importante du rythme cardiaque à l'induction,
- une phase de tachypnée au cours de cette même phase,
- l'hypotension initiale est par contre restée comparable à celles observées dans toutes les autres anesthésies (10 mm de Hg pour la systolique et la diastolique).

Tous ces signes se sont normalisés dès la sortie de l'enfant et l'adjonction des adjuvants pharmacologiques.

En ce qui concerne la repercussion de l'anesthésie sur l'état du nourisson, les conclusions sont également favorables. Dans tous les cas l'enfant a commencé à crier dès l'évacuation de la poche des eaux maternelle, avant même la ligature et la section du cordon ombilical. Le PROPANIDID semble donc dépourvu d'effets nocifs sur les facteurs les plus importants de la vie foetale (activité cardiaque, équilibre acido-basique). Tous les décomptes d'APGAR établis immédiatement après la naissance ont été élevés. Nous n'avons pas non plus constaté la bradycardie foetale que les auteurs italiens considèrent comme fréquente, quoique sans conséquence grave pour l'enfant.

La montée laiteuse ne se trouve pas non plus défavorablement influencée.

La reprise très rapide de la conscience, avant même la sortie du bloc, permet à la mère de participer pleinement à la naissance de son enfant. Evitant l'état de torpeur et de désorientation habituellement consécutif à l'anesthésie barbiturique, ceci constitue une donnée psychologique et affective non négligeable.

Les interventions de chirurgie abdominale, digestive et gynécologique, pour la plupart de longue durée se sont toutes déroulées sans inconvénients per ou post opératoires. Nous avons évidemment dû employer une dose de curarisant plus importante, mais nous n'avons observé aucun trouble secondaire de réveil ou respiratoire. Nous avons utilisé indifféremment l'ALLOFERINE, la CELOCURINE ou le FLAXEDIL, soit en injection intra-tubulaire directe soit en perfusion parallèle dans un autre flacon.

La chirurgie traumatologique apparaît être une bonne indication de la technique EPONTOL-perfusion. Il ressort de cette étude que pour une durée égale les doses de PROPANIDID employées pour mener à bien ces interventions ont été sensiblement inférieures aux doses utilisées en chirurgie abdominale en particulier. L'adjonction de déconnecteurs du système neuro-végétatif dans la perfusion nous a permis d'obtenir dans ces indications un confort remarquable, d'assurer au malade une diminution notable et prolongée des phénomènes douloureux en post-opératoire.

Hors du domaine précédent notre étude n'a porté que sur quelques cas d'extirpations de varices saphènes (tant chez l'homme que chez la femme). Ces interventions n'ont posé aucun problème per-opératoire. Le degré d'analgésie en particulier s'est avéré excellent.

B - CONSTATATIONS CLINIQUES DE L'ACTIVITE DU PROPANIDID

1 - ACTIVITE NARCOTIQUE

Nous avons noté dans chaque cas, une narcose profonde, avec abolition du reflexe cornéen et conservation du réflexe photomoteur. Elle a été obtenue en moins de 6 mn par la perfusion d'une quantité de Propanidid à peu près équivalente à 500 mg. Nous sommes arrivés jusqu'à 1 g dans les cas difficiles. La dose moyenne reçue par chaque sujet est de 45,8 mg/kg. La dose la plus élevée que nous ayons dû utiliser lors de notre expérimentation a été de 83 mg/kg. Nous sommes cependant bien loin des doses toxiques.

La période de réveil succède très rapidement et presque sans transition à la phase de narcose. Elle conduit en quelques instants après l'arrêt de la perfusion à l'élocution spontanée. L'activité psychique ne se normalise qu'après quelques minutes, durant lesquelles le malade éprouve une certaine confusion ou des sensations ébrieuses marquées exceptionnellement par une tendance nauséeuse.

2 - ACTION SUR LES DIFFERENTS SYSTEMES.

- Action sur le système nerveux.

Il ressort de notre étude que l'Epontol ne semble pas posséder par lui-même un pouvoir analgésique dépassant la durée de la narcose. Cependant sa potentialisation par l'association de produits antalgiques est suffisante pour assurer au malade une sédation quasi totale de toutes douleurs en post-opératoire immédiat. Cette analgésie permet d'une part, un réveil agréable, d'autre part, évite aux prescripteurs l'ordonnance de médications calmantes dès le retour en chambre.

La facilitation des réactions corticales, récemment étudiée par les auteurs soviétiques, nous a permis d'observer un cas de crise clonique avec émission d'urines, incident dont les suites ont été favorables.

- Action sur l'appareil cardio-vasculaire

Les propriétés de l'Epontol en perfusion lente apparaissent le plus souvent lors de l'induction. Les modifications des constantes cardio-vasculaires semblent s'observer que lors de cette phase de débit accéléré. Elles présentent pour caractéristiques habituelles une hypotension modérée et brève, accompagnée d'une tachycardie et d'une augmentation du débit cardiaque. En cours d'intervention nous avons observé dans 52,5% des cas une persistance de cette accélération du rythme cardiaque ; les signes tensionnels per-opératoires ont été beaucoup plus discrets puisque nous n'avons observé d'hypertension persistante que dans 10% des cas seulement et d'hypotension dans 2,5% des cas. Nous n'avons pas noté de tachycardie post-opératoire. Tous ces signes se sont amendés dès l'arrêt de la perfusion et le réveil du malade.

Les deux tableaux ci-contre ont pour but de résumer ces actions cardio-vasculaires du Propanidid au cours de notre expérimentation.

VARIATIONS DU RYTHME CARDIAQUE AU DECOURS DE L'ANESTHESIE

STABILITE	15%
ACCELERATION LORS DE L'INDUCTION	80%
RALENTISSEMENT LORS DE L'INDUCTION	2,5%
ACCELERATION PER-OPERATOIRE (par rapport à la fréquence initiale).	52,5%
RALENTISSEMENT PER-OPERATOIRE (par rapport à la fréquence initiale)	7,5%

VARIATION DE LA PRESSION ARTERIELLE EN FONCTION DE LA PHASE OPERATOIRE

STABILITE	32,5%
HYPOTENSION A L'INDUCTION	62,5%
HYPERTENSION A L'INDUCTION	2,5%
HYPERTENSION PER-OPERATOIRE (par rapport à la T.A initiale)	10 %
HYPOTENSION PER-OPERATOIRE (par rapport à la T.A. initiale)	2,5%

- Action sur l'appareil respiratoire.

Nous avons vu dans la partie pharmacologique de ce travail que le PROPANIDID entraîne une accélération du rythme respiratoire.
Nous avons pu vérifier cela lors de l'induction. Dans presque tous les cas nous avons observé une augmentation de 4 à 5 mouvements/minute par rapport à la fréquence respiratoire initiale Cette accélération cesse spontanément en quelques minutes et se prolonge jusqu'au réveil par une phase de stabilité. Elle se révèle plus brève lorsque nous associons une dépresseur respiratoire (PHENOPERIDINE, PETHIDINE etc . . .)

Lorsque la profondeur de la narcose diminue il apparait également une accélération des mouvements respiratoires, qui cède très rapidement à la simple accélération du débit de perfusion. Ceci constitue un appréciable élément de surveillance. Lorsque nous n'associons à la perfusion d'EPONTOL aucun produit à visée para-sympatholytique ou antalgique, cette accélération du rythme respiratoire prend des proportions plus importantes. Ainsi dans les interventions obstétricales (césariennes), où l'anesthésie n'est due qu'au seul PROPANIDID jusqu'à la naissance de l'enfant, nous observons dans près de 50 % des cas une polypnée très importante dès l'induction, une amplitude plutôt superficielle et cela jusqu'à l'adjonction de dépresseurs Cette tachypnée n'a cependant eu aucune conséquence néfaste sur les deux organismes, tant foetal que maternel.

Lorsque après intubation nous avons dû pratiquer une assistance respiratoire mécanique, la simple diminution du débit de perfusion aux environs de 50 gouttes/mn et une ventilation assistée manuelle nous a permis un retour sans problème à une respiration spontanée et efficace en 2 à 3 mn maximum.

- **Action sur le rein.**

Nous n'avons pu pratiquer une étude poussée des modifications de la fonction rénale après anesthésie au PROPANIDID. Dans 3 cas (soit environ 8% de nos observations), nous avons constaté dès le lendemain une diminution de l'excrétion de l'urée urinaire et une légère augmentation de l'urée sanguine Mais ceci survenant chez des malades en très mauvais état général et en occlusion, ne nous semble guère significatif. Nous avons étudié l'élimination urinaire du sodium, du chlore et du potassium 12 h. après l'intervention. Contrairement aux études pharmacologiques précédentes, nous avons constaté une diminution globale de l'excrétion de ces 3 électrolytes. L'élimination du sodium s'est révélée augmentée seulement dans 3 cas, celle du chlore dans 2 cas Par contre le potassium/ urinaire n'a subi que peu de variations, qui allaient cependant dans le sens d'une diminution de la kaliurie Le tableau ci-dessous expose ces divers résultats Cependant le peu d'étendue de cette statistique ne nous permet pas de porter de conclusion formelle

ACTION DU PROPANIDID SUR L'ELIMINATION RENALE DU SODIUM, DU POTASSIUM ET DU CHLORE

Na		Cl		K	
Pré-op.	Post-op.	Pré-op.	Post-opé	Pré-op.	Post-op.
40	67	4	3,9	32	15
3,5	3,46	55	42	80	73
104	120	8,5	9	58	60
23,2	30	16,5	11	65	60
106	25	8,5	3,8	57	55
51	49	5		51	50
80	69	11	14,7	126	84

- **Action sur le tissu sanguin**

Aucune observation particulière n'a pu être relevée quant à l'éventuelle action hémolytique du PROPANIDID. Le seul effet,bénéfique, que nous ayons pu noter consiste en une diminution appréciable du saignement dans les interventions traumatologiques ou abdominales.

3 - COMPLICATIONS - TOLERANCE GENERALE ET LOCALE DU PROPANIDID

- Tolérance générale.

Nous n'avons eu à déplorer aucun accident mortel dû à l'action directe du produit ; les incidents ont tous été bénins et ont rapidement rétrocédé. Nous avons relevé

- un seul choc per-opératoire rapidement jugulé ;
- un cas d'hémorragies importantes en cours d'intervention ;
- une crise clonique avec émission d'urines.

Le réveil a été essentiellement marqué par :

- des nausées ou vomissements dans 4 cas (soit 10%) ;
- un cas de frissons ;
- un réveil un peu confus dans 4 cas, la pleine conscience étant retrouvée à la sortie du bloc ;

Compte-tenu de l'état précaire de plusieurs de ces malades, il nous semble que bien peu des complications observées soient imputables à la méthode elle-même.

Nous avons noté un cas de trémulations généralisées, avec miction involontaire, lors de l'induction. Ces mouvements ont d'ailleurs régressé spontanément. LENOIR, dans son expérimentation personnelle sur 325 cas (Symp. EPONT. 1970) rapporte 8 cas de trémulations semblables, mais localisées aux extrémités et ne s'accompagnant pas de miction. Cet incident semble en rapport avec l'hyperexcitabilité du cortex retrouvée dans les anesthésies sous PROPANIDID et rappelée récemment par DARBINJAN et Coll. à l'Académie des Sciences Médicales de MOSCOU.

Trois malades ont présenté des vomissements en post-opératoire. Deux d'entre eux étaient opérés pour syndrome appendiculaire aigu, le troisième avait subi une intervention pour des varices. Ils avaient reçu la même prémédication : PETHIDINE : 100 mg - PROMETHAZINE : 50 mg - ATROPINE 1/4 mg. trois quarts d'heure avant l'intervention. En per-opératoire tous trois ont reçu de la DEXTROMORAMIDE en perfusion. En comparaison, LENOIR, dans son expérience précitée rapporte 6 cas identiques.

Nous avons observé un cas de ramollissement cérébral chez un sujet âgé et fragile. La régression s'est faire sans séquelles. Mais l'apparition tardive de cet événement (48 heures) semble peu en rapport avec l'acte anesthésique.

Le seul cas d'accident grave est celui d'un collapsus irréversible 72 heures après l'intervention. L'examen anatomopathologique a révélé une embolie pulmonaire massive bilatérale, un foie congestif de 2 kg, un oesophage en voie de lyse et une pancréatite chronique. Il s'agissait d'un malade ayant présenté une hypertension portale très sévère et une hémochromatose avec cirrhose hépatique. On peut donc rapporter cet accident au risque chirurgical , sans semble-t-il incriminer le produit.

- Tolérance locale.

Elle n'a été marquée par aucun accident d'ordre veineux. Il semble que le PROPANIDID en perfusion soit, la dilution aidant, nettement mieux supporté qu'en injection « flash ».

4 - PRECAUTIONS D'EMPLOI

Outre les contre-indications, usuelles de l'acte anesthésiques, plusieurs précautions doivent être prises dans l'emploi de l'EPONTOL. Il est tout d'abord nécessaire d'utiliser pour la mise en route de la perfusion un gros trocart ou un cathéter percutané de façon à assurer un débit suffisant, en particulier à l'induction. Il faut également savoir préparer la quantité de liquide de perfusion adaptée à la durée de l'intervention, en se basant sur les données approximatives suivantes :

- 100 à 150 cc pour l'induction,
- 100 à 150 cc pour chaque heure suivante.

De plus, il nous semble qu'il est souvent préférable, lors de longues et pénibles interventions, de diluer l'EPONTOL non pas dans un flacon de glucosé isotonique, mais dans une solution de glucose à 10 : cette charge énergétique apportant au malade des possibilités accrues de résistance aux diverses dépressions engendrées par le PROPANIDID.

Nous recommanderons une grande prudence surtout chez les sujets an ziens, non prémédiqués et chez les éthyliques. Nous avons en effet cons taté dans les 2 cas de très grandes difficultés à obtenir une narcose aux doses usuelles. Enfin, nous citerons pour mémoire, le problème de l'insuf fisance rénale qui peut également apparaître comme une contre-indication.

VI - INDICATIONS DE L'EPONTOL EN PERFUSION LENTE POUR LES ANESTHESIES DE MOYENNE ET DE LONGUE DUREE

L'éventail des indications de la méthode que nous venons d'exposer apparaît très large. Cette technique peut en effet s'employer pour les interventions de moyenne durée (O.R.L., ophtalmologie, gynécologie ou traumatologie), pour les interventions de longue durée. Une indication supplémentaire que malheureusement nous n'avons pu encore étudier est celle de l'accouchement dirigé sous perfusion de PROPANIDID. Cette méthode qui nous est rapportée par les auteurs italiens, semble donner des résultats très intéressants. Il s'agit pour eux d'effectuer sous narcose un accouchement dit « sans douleur ». Après induction, de l'anesthésie à 5 cm de dilatation, une régulation adroite de la fréquence d'administration, plus rapide au début de la contraction et plus lente entre les contractions - permet de maintenir la parturiente dans un état quasi-crépusculaire. Elle peut ainsi fournir une aide appréciable pendant la période d'expulsion. Cette participation maternelle est active (contraction de la musculature abdominale fermeture de la glotte) mais elle n'atteint cependant pas le seuil de la conscience et reste dans le domaine des mécanismes réflexes d'expulsion. Les réactions douloureuses sont contrôlées par l'accélération du débit de perfusion qui permet l'approfondissement immédiat de l'anesthésie. La reprise de la pleine conscience avant la sortie de la salle de travail et le souvenir agréable que la mère conservera de l'accouchement constituent sur le plan psychologique et affectif un élément important.

Dans le cas d'accouchement par voie haute, nous avons pu également constater l'innocuité du PROPANIDID vis-à-vis de l'enfant dont le cri précoce et l'indice d'APGAR élevé sont un bon critère de non-toxicité. De plus l'EPONTOL possèderait outre une action myo-relaxante sur le réseau musculo-aponévrotique du détroit supérieur du bassin, un certain effet ocytocique (MUSINI et BERTI) qui le classe parmi les anesthésiques de choix en matière obstétricale.

Cette méthode, du fait de son peu d'agressivité et de la bonne qualité de la narcose obtenue nous permet d'envisager son application :

- en premier lieu chez l'insuffisant respiratoire, dont la tendance habituelle à l'encombrement et la difficulté à éliminer un trop-plein de sécrétions exposent à de sérieuses complications respiratoires lors de l'anesthésie classique. Grâce à l'absence de phases confusionnelles ou stuporeuses lors du réveil, la coopération entière de ce malade permettra par une meilleure dynamique thoraco-pulmonaire, d'éviter ce genre d'incidents voire d'accidents.

- Chez le sujet âgé et débilité pour lequel l'anesthésie barbiturique fait courir le risque d'un surdosage. L'absence de dépression respiratoire post-anesthésique, la stabilité de la tension artérielle, du pouls, l'absence de microsphygmie et le bon remplissage capillaire sont autant de particularités qui poussent à utiliser cette méthode de façon préférentielle.

Enfin, le PROPANIDID peut conserver en perfusion l'indication qu'il possédait déjà en injection rapide, du fait de la rareté de ses complications post-opératoires, c'est-à-dire l'anesthésie du malade ambulatoire.

En conclusion, nous pouvons dire que sa sécurité d'emploi, l'excellente qualité de la narcose induite, les multiples possibilités de modulation et d'adaptation de celle-ci, quelle que soit la durée de l'intervention, quelle que soit la déficience du patient (toutes réserves faites pour les insuffisants rénaux), placent le PROPANIDID au premier rang des anesthésiques de découverte récente.

La variété de ses indications, en particulier celles énoncées plus haut nous permettent comme l'écrivait récemment le Pr. L LARENG dans son rapport d'expertise « de l'inscrire, dans le cadre de l'évolutivité de notre spécialité, au répertoire de chaque anesthésiste ».

Vu : le Président de Thèse

L. LARENG

●

Vu : le Directeur de l'U.E.R. - Purpan

J. MONNIER

●

Vu et pemis d'imprimer

Toulouse le 14 Juin 1971

Le Président de l'Université

L. LARENG

●

Nous tenons à remercier Monsieur G. BOUMENDIL Directeur Régional des Laboratoires THERAPLIX pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1 ANGIOLILLO M .
Aspects cliniques de l'accouchement dirigé sous Propanidid.
Ann. Ostetrica et Ginecol. 1968 - 9 - I

2 BEER R , LOESCHKE G.C., FRANCK G., HECHT Ch.
Sur la tolérance vasculaire du Propanidid.
Exposé présenté à l'Assemblée de la « Deutsche Gesellschaft für Anaesthesie » 1964 - 25 - 26 Janvier.

3 BERTRAND-DUCRUC M.,
Contribution à l'étude du Propanidid en Chirurgie générale.
Thèse Médecine Toulouse 1967.

4 BOUREAU J.,
Le Propanidid.
Cahiers d'Anesthésie 1967 - 15 - 109.

5 - BUSHART W. et RITTMAYER P.
Les données électro encéphalographiques lors de l'emploi du Propanidid.
Exposé présenté à l'Assemblée de la « Deutsche Gesellschaft für Anaesthesie » — 1964 - 25 - 26 Janvier.

6 - CANTONI A. et SCARABELLO GC.
Considérations sur l'anesthésie en geriatrie et proportion d'une technique. appropriée.
Ateneo Parmense. Acta Bio-Medica — 1969 - 40 Nº 3 — 3

7 - CARBONCINI P., FLORIO R. et MANCINI A.
Utilisation du Propanidid au cours du travail.
Atti dell Academia dei Fisiocritici 1967, 16, 686.

8 — CLARKE R.S.J. et DUNDEE J.W.
Etudes préliminaires d'un nouveau dérivé de l'acide phenoxyacétique : le Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 1965, 4, 202.

9 — COLUCCI G. et GARGNELLO U.
Accouchement sans douleur par anesthésie-analgésie locale et générale. Homéostase maternelle et foetale.
Riv. Ostet. Ginec. Prati. 1969, 51, 336.

10 — DALENS P.
Emploi du 132 45 RP en anesthésiologie.
Thèse Bordeaux 1967.

11 — DARBINJAN. T.M., GOLOVCHINSKY. V.B., PLEHOTKINA .SI.
« The effects of anesthesics on reticular and cortical activity »
(the Dept. of Anesthesiology and Reanimatology A.V. Vishnevsky Surgery Institude, Academy of Medical Sciences, Moscow, U.S.S.R.)
Anesthesiology mars 1971, 34, 3, 219.

12 — DE CASTRO. G., MUNDELEER. P.
La Neuroleptanalgesie Communication au premier congrès européen d'Anesthésiologie 1962 Vienne.

13 — DESTRO, CUBESI et INZIRILLO.
Repercussions de l'Anesthesie pendant l'accouchement sur l'homeostasie maternelle.
Riv. Ostet. Ginec. Pratic 1969, 4, 24.

14 – DOENICKE. A., GURTNER. TH., KUGLER J., SCHELLENBERGER. A., SPIESS. W.
« Etude expérimentale du Propanidid, anesthésique à courte durée d'action comprenant la détermination de la cholinesterase du sérum, l'EEG des tests psychodynamiques et des analyses de la circulation ».
Exposé présenté à l'Assemblée de la « Deutsche Gesellschaft fûr Anaesthésie » 1964, 25-26 Janvier.

15 – DOMENICHINI. E. et MAPELLI. A,
L'Anesthésie par l'Epontol en perfusion veineuse continue dans les interventions mineures de chirurgie ORL.
Minerva Anesthésiologica 1969, 35, I.

16 – DUHM. B., MAUL. W., MEDENWALD. H., PATZCHKE. K., WEGNER. LA.
Expériences sur l'animal avec le Propanidid C 14.

17 – DUNDEE. JW., CLARKE. RSJ.
Etudes comparatives d'un nouveau dérivé de l'Eugenol, le FBA 1420 avec le G. 29205 et les barbituriques habituels.
Brit. J . Anaesthes. 1964, 36, 100.

18 – EGER. W.
Données ballisto cardiographiques sous anesthésie au Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 1965, 4, 248.

19 – GEMPERLE. M , RIFAT. K., MORET. P.
Influence du Propanidid sur le système cardio-vasculaire.
In Symposium Epontol Paris, 1970

20 – GIEBEL. O., HORATZ. K.et RITTMEYZE. P.,
Le Contrôle continuel du pH sanguin dans l'artère fémorale durant l'anesthésie au Propanidid.
Exposé présenté à l'Assemblée de la « Deutsche Gesellschaft fûr Anesthesie » 1964, 25-26, janvier.

21 – GROS C.
Un nouvel anesthésique intra veineux d'élimination rapide, le Propanidid.
Thèse de Médecine Montpellier 1966.

22 – HARRFELDT. H.P.
Technique et étude de 27000 anesthésies à courte durée d'action par le Propanidid.
Anesthés. und Wiederbelebung 1965, 4, 182.

23 – HENSCHEL. W.F. et BUHR. G.
Examens de la circulation pendant l'anesthésie au propanidid.
Exposé présenté à l'Assemblée de la « Deutsche Gesellschaft fûr Anesthesie » 1964, 25-26 Janvier.

24 - HOFFMEI STER. F.
Sur l'effet du Propanidid sur l'EEG spontané et les potentiels induits de chats et de lapins.
Anaesthesiologie und Weiderbelebung 1965, 4, 47

25 – HOFFMEI STER. F., GRUNVOGEL. E. et WIRTHE. W.
Expériences chez l'animal sur la tolérance intre artérielle de produits anesthésiques.
Anaesthésiologie und Wiederbelebung 1965, 4, 88

26 – HOWELLS. TH., ODELL. JR., HARNIK.E.
Un essai clinique avec le Propanidid. Exposé présenté à l'Assemblée de la « Deutsche Gesellschaft fûr Anaesthesie »
1964, 25-26 Janvier.

27 – KREUSCHER. H
Sur la réadaptation à la circulation urbaine après anesthésie au Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 1965, 4, 293.

28 – LANGREHR. D. et PAMUKGUOGLU. N.
Les effets endo anesthésiques du Propanidid et leur rôles dans le comportement de la circulation et de la respiration.
Exposé présenté à l'Assemblée de la « Deutsche Gesellschaft fûr Anaesthesie »
1964, 25-26 Janvier.

29 – LANGREHR. D.
Effets du Propanidid sur la respiration et la circulation. Communication présentée au colloque « Problèmes de l'Anesthésiologie » 1968, Wildeshausen.

30 – LARENG. L.
Anesthésie par le Propanidid en perfusion intra-veineuse continue.
Rapport d'expertise 1970.

31 - LARENG. L. et VOURC'H. G.
Les drogues nouvelles en anesthésie et réanimation. Le 13245 RP (FBA 1 420)
XV° congrès d'Anesthésie et de Réanimation 1965 vol. des rap. 85-86.

32 - LENOIR. G.
L'utilisation de l'Epontol en perfusion.
In Symp. Epontol Paris 1970.

33 – LIEBEGOTT. G
Observations d'anatomie pathologique après administration d'anesthésiques à courte durée d'action.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 1965, 4, 125.

34 – LORKE. D.
Etude d'un anesthésique à courte durée d'action : le Propanidid dans le domaine des effets embryo toxiques ou teratogènes.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 1965, 4, 154.

35 - MARCELLO. B. et AGOSTINI. G.
Le Propanidid dans l'accouchement sans douleur.
Acta Anaesthesiol. 1968, 19, suppl. 2, 210.

36 – MEDICI. A., PIETROBONO.P., SCOTTI. A.
Histologie et histochimie du foie de lapin après narcose propanidique prolongée.
Acta Anaesthesiol. Ital. 1968, 19, suppl. 5,I.

37 - MOCAVERO. G., DOVIGO. A., MAZZANTI. G.
Considérations sur les techniques d'anesthésie périphérique et générale dans l'Accouchement dirigé sans douleur.
Acta Anaesthesiol. Ital. 1968, 19, suppl. 2, 192.

38 – PICINELLI. G., BATTISTINI. FD., ANGIOLILLO. M.
Le Propanidid dans l'accouchement sous anesthésie générale. Résumé du travail du service de pédiatrie aux établissements hospitaliers C. POMA à Mantoue (Université de Milan).

39 – PIETROBONO. P., ZATELLI. R., MAGGI .U.
Aspects de l'hémodynamique rénale dans l'anesthésie prolongée par le Propanidid.
Instituto di clinica chirurgica générale et terapia chirurgica.
Université de Pavie 1969 - 159.

40 – PIETROBONO. P., VENCHI. GA., DE MEDICI. A. et SCOTTI. A.
Observations histologiques et histochimiques expérimentales sur le rein d'animaux recevant une perfusion continue IV de Propanidid.
Acta Anaesthesiol. Ital. 1968, 19, suppl. 5, 28.

41 – PIETROBONO. R., MAGGI. U. et SCOTTI. A.
Le Propanidid en perfusion veineuse continue dans les narcoses de brève et moyenne durée.
Minerva Anesthesiol. 1968, 34, 1501.

42 - PODLESCH. I. et ZINDLER. M.
Essais cliniques du Propanidid.
Exposé présenté à l'assemblée de la « Deutsche Gesellschaft fûr Anesthésie » 1964, 25-26 Janvier.

43 – PODLESCH. I, DREWES. J. et KUSTER. D.
Les anesthésies de courte durée sous Propanidid.
Zbl. Chir. 1964, 89, 769.

44 - PUTTER. J.,
Métabolisme et pharmacocinétique de l'Epontol.
In Symp. Epontol Paris 1970.

45 PUTTER. J.
Uber den fermentativen Abbau der Propanidid.
Anaesth. und Wiederbelebung 1965, 4, 61.

46 SABA. G. et CASU. G.
L'accouchement sans douleur sous Propanidid en perfusion.
Acta Anaesthesiol. Ital. 1968, 19, suppl. 2, 179.

47 TAIRRAZ. AM.
Contribution à l'étude d'un nouveau narcotique Intra-veineux, le Propanidid.
In Thèse de Médecine lyon 1966.

48 THUILLIER. J.
Structure chimique et activité des anesthésiques intra-veineux non barbituriques. Place du G. 29. 505 parmi ces composés.
Anesth. et Analgésie. 1959, XVI, 996.

49 – THURIES. J., DELEUZE. R., DEROSIER. JP., FOUCHER. P.
Intérêt du Propanidid en Anesthésiologie, à propos de 494 observations.
Ann. anesth. Franc. 1966, 7, 709.

50 VAN DE WALLE .J.
Le contrôle des fonctions rénales lors de l'emploi du Propanidid.
Deutsche Gesellschaft fûr Anesthesie. 1964, 25-26 Janvier.

51 – VIARS .P. Pharmacologie du Propanidid.
In Symp. Epontol . Paris 1970.

52 – WIRTH. W. et HOFFMEISTER. F.
Etudes pharmacologiques du Propanidid.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung 1965, 4, 17.

53 ZAFFIRI. O., VANDONE. A, MAZZEO. A.
Premiers résultats d'essais cliniques du FBA 1420.
Minerva Anesth. 1965, 6, 275.

54 – ZINDLER .M., DOENICKE. A., DUNDEE. JW., GOLDMAN. V.
HOWWELS. TH., YLLES. J. RADNAY. A. et SANKAWA. H.
Progrès de l'anesthésie intra-veineuse des malades ambulatoires.
3º Congrès médical d'anesthésiologie, Sao Paulo 20-26 septembre 1964.
Acta Anesth. Scandinavia 1963, suppl. 27.

55 – ZINDLER. M.
Expérimentation clinique du Propanidid, un nouvel anesthésique non barbiturique, d'action ultra courte.
Méd et Hyg (Genève) 1964, 22, 940.
et Anesth. Analg. Réan. 1965, 22, 437.

TABLE DES MATIÈRES

I – LE PROPANIDID, ANESTHÉSIQUE D'ACTION BRÈVE, UTILISÉ EN PERFUSION page 15 à 16

Place du PROPANIDID parmi les anesthésiques de courte durée
Emploi du PROPANIDID en perfusion lente

II – PHARMACIE DU PROPANIDID page 17 à 25

1 - ETUDE PHYSIQUE ET CHIMIQUE page 17

2 - CATABOLISME page 18 à 21

- dégradation
- lieux de destruction
- nature des esterases
- métabolites et élimination

3 - TOXICITE page 22

- toxicité aigue
- toxicité chronique
- toxicité locale

4 - DONNEES EXPERIMENTALES - RAPPEL DES PROPRIETES ESSENTIELLES DE L'EPONTOL SUR L'ORGANISME page 23 à 25

A) Action du PROPANIDID sur le système nerveux central
- effet narcotique
- effet analgésique
- action sur les réflexes spino moteurs

B) Action du PROPANIDID sur le système cardio-vasculaire
C) Action du PROPANIDID sur l'appareil respiratoire
D) Action du PROPANIDID sur les fonctions rénales
E) Action du PROPANIDID sur le sang

5 - ASSOCIATIONS ET CORRELATIONS page 25

III – TECHNIQUES D'ANESTHÉSIE page 26 à 28

1 - Prémédication
2 - Préparation des perfusions
3 - Induction
4 - Intubation
5 - Entretien
6 - Réveil

IV – ÉTUDE STATISTIQUE DES OBSERVATIONS page 29 à 34

V – CONCLUSIONS CLINIQUES page 35 à 41

A) Analyse des diverses observations
B) Constatations cliniques de l'activité du PROPANIDID
- activité narcotique
- action sur les différents systèmes
- tolérance générale et locale
- précautions d'emploi

VI – INDICATIONS DE L'ÉPONTOL EN PERFUSION LENTE POUR LES ANESTHÉSIES DE MOYENNE ET DE LONGUE DURÉE page 42 à 43

VII – BIBLIOGRAPHIE page 45 à 50